Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kiel.
(Direktor Prof. Dr. Külz.)

Zur Pharmakologie der menschlichen Nabelschnurgefäße.

(Versuche an Gefäßstreifen.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Werner Lübcke
aus Gross-Flottbek.

Bonn 1929
Buchdruckerei Paul Kubens, Bonn, Dorotheenstr. 20.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Kiel.

Referent: Dr. Baur, Priv.-Doz.
Korreferent: Prof. Dr. Külz.

In den letzten Jahren wurden am hiesigen pharmakologischen Institut auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. Baur und unter Mitwirkung von Herrn Dr. Runge, Docent der Kieler Universitäts Frauenklinik, Durchströmungsversuche an Nabelschnurgefäßen angestellt, wobei der Einfluß verschiedener Pharmaka auf die durchströmten Gefäße geprüft wurde. Eine dieser Arbeiten (Hager 1) zeitigte z. T. unerwartete Ergebnisse, sodass es nahe lag, in einer weiteren Arbeit die gefundenen Resultate mit anderer Versuchstechnik zu kontrollieren. Hierzu wurde nunmehr die Gefäßstreifen-Methode verwandt und die betreffenden Pharmaka in ihrer Wirkung auf die Präparate untersucht.

Die genannten Untersuchungen waren ursprünglich unternommen worden im Verlauf von Arbeiten, durch welche der Angriffspunkt verschiedener Pharmaka, ob direkt am Muskel oder indirekt durch Vermittelung von nervösen Organen, ermittelt werden sollte. Nachdem das Magnus'sche »plexusfreie« Dünndarmpräparat der Katze sich als nervenhaltig und somit unbrauchbar erwiesen hatte, war man gezwungen, sich nach einem anderen geeigneten Testobjekt umzusehen. Von Herrn Dr. Baur wurde für diese Zwecke zunächst menschliche Placenta u. Nabelschnur verwandt, später das als nervenlos geltende Amnionhäutchen von Huhn und Gans (1a). Bei Betrachtung der Untersuchungsresultate in den Durchströmungs-

versuchen an Nabelgefäßen traten jedoch Zweifel auf an der bisher anerkannten Nervenlosigkeit der erstgenannten Organe. Jedenfalls liessen die pharmakologischen Ergebnisse keine sicheren Schlüsse zu auf die umstrittenen anatomischen Verhältnisse der Nabelschnurgefässe, besonders auf die Frage ihrer nervösen Versorgung. Die Entwickelung der diesbezüglichen anatomischen Anschauungen sei im Zusammenhang mit dem ganzen Problem im Folgenden kurz gestreift.

Die Frage nach dem Vorhandensein von Nerven in der Nabelschnur lässt sich bis auf Galen zurückführen, der das Vorhandensein von Nerven in der Nabelschnur mehr aus spekulativen Gründen ablehnte. Die Autorität Galens vermochte es, dass diese eines Beweises entbehrende Behauptung jahrhundertelang als Tatsache hingenommen wurde. Anfang vorigen Jahrhunderts stellte die Tübinger med. Fakultät eine Preisfrage (2), in deren Ergebnis die Nabelschnur wiederum als nervenlos hingestellt würde. Aber man beruhigte sich nicht bei dieser biologisch bemerkenswerten Behauptung, dass Muskulatur ohne Vermittelung von nervösen Organen arbeiten sollte. Daß auch die glatten Muskelbündel der Nabelschnurgefässe ausgiebige Kontraktion auszuführen vermögen, darüber war man sich nach anfangs negativen Untersuchungensergebnissen schliesslich einig geworden. Nach Valentin (3), der bis zu 11 cm entfernt vom Nabel einwandfreie Nerven nachwies, bestätigte 1836 auch Schott (4) das Vorhandensein von Nerven, wenigstens im umbilicalen Teil der Nabelschnur. Er kam zu folgendem Ergebnis:

»Um die Nerven der Nabelschnur zu finden, muß man von der Bauchhöhle des Kindes ausgehen, dort zentral die Nerven resp. die Ganglien aufsuchen und die Nerven von da aus verfolgen. Geht man umgekehrt vor, von der Peripherie aus, so ergeben sich Täuschungen,

Verwechselungen mit Bindegewebe und Lymphgefäßen. — Die Venennerven entspringen aus dem linken Lebergeflecht in der Zahl von fünf bis sieben und verlaufen auf der hinteren Fläche der Nabelvenen; sie sind durch Zwischenfäden verbunden, und einer lässt sich deutlich bis zum Nabelring verfolgen. Die Nabelarterien besitzen gewöhnlich je nur einen Nerven, der vom Plexus uterinus lateralis resp. bei Knaben vom Plexus des Rectums ausgeht, unter dem Ureter und der Uterinarterie verläuft und an diese einen Ast abgibt. Dann gehen sie weiter auf der Blase zugekehrten Seite der Nabelarterie in die Höhe, nähern sich in der Gegend des Nabelringes ihrer oberen Fläche und sind ausserhalb derselben 1 Zoll und 6 bis 7 Linien weit mit dem Messer zu verfolgen«. (10)

Ausserdem fand Schott (4) sowohl in den Arterien wie in den Venen Vasa vasorum.

Die 40 Jahre später von dem Schweizer Kölliker (5) angestellten Untersuchungen führten zu keinem neuen Resultat, sondern bestätigten im wesentlichen nur die alten Angaben von Valentin und Schott. K. kam zusammenfassend zu dem Schluss:

»Entweder a) die Placenta und der untere Teil des Nabelstranges haben keine Nerven oder b) sie besitzen solche, aber von so eigentümlicher Art, dass sie weder mit dem Messer noch mit dem Mikroskop sichtbar gemacht werden können. (6)

Sein Schüler Wild (6) äussert sich in einer Dissertation über dasselbe Gebiet wenig unterschiedlich:

» . . . . so will ich nicht gerade die bestimmte Behauptung aufstellen, dass auch die Kontraktion dieser Gefässe eine vom Nerveneinfluss unabhängige sei,

gebe aber gerne zu, daß mir die Möglichkeit, um nicht zu sagen die Wahrscheinlichkeit, einer solchen Erklärungsweise nicht sehr ferne liegt«.

Mit den Fortschritten der mikroskopischen Technik wurde dann von verschiedener Seite der Versuch gemacht, die bisher nur mikroskopisch oder mit Lupenvergrösserung präparierten Gebilde bis in ihre feinsten Verästelungen und Aufteilung an den Erfolgsorganen in der übrigen Nabelschnur zu verfolgen. Der von Lochmann 1900 (7) unternommene diesbezügliche Versuch fiel negativ aus. Henneberg (8) berichtet in seinem »Beitrag zur feineren Struktur, Entwickelungsgeschichte und Physiologie der Umbilicalgefäße des Menschens« nichts über das Vorkommen von Nerven. Desgleichen lässt Bondi (10) diese Frage in seinen eingehenden Ausführungen über die Nabelschnurgefäße offen. Die Gönnersche Arbeit (9) aus dem Jahre 1906 bestätigt noch einmal die Befunde Schotts mit der Abweichung, dass an den Arterien Vasa vasorum nicht nachgewiesen werden konnten.

Auf eine wirklich neue Basis stellte Fossati (11) die diskutierte Frage mit seinen mühevollen und langwierigen Arbeiten, in deren Verlauf er fast sämtliche bekannten histologischen Färbe- und Imprägnationstechniken verwandte. Er kam zu dem Ergebnis:

»In der Placenta besteht ein Netz, welches die Gefäße umgibt, sich an die Epithelschicht anlehnt u. wegen seiner ungewöhnlichen Art der Reaktion bisher ebensowenig dem einen als dem anderen Gewebe zugeschrieben werden kann.«

Er fand jedoch mit seiner Ansicht einen beachtenswerten Gegner in Bucura (12), der in seiner Arbeit »Ueber Nerven in Nabelschnur und Placenta« mit Hilfe

der Neurofibrillenfärbung nach Ramon y Cajal im ganzen Verlauf der Nabelgefäße »nervenähnliche« Fasersysteme nachwies, die er aber u. a. auf Grund von Bindegewebsfärbungen nach van Gieson nicht als nervöse Gebilde ansprechen zu können glaubte. In der Tat erinnert der häufig parallele und geschlängelte Verlauf der impägnierten Fasern stark an Bindegewebsfibrillen. B. hält demnach seinen und auch den Versuch Fossatis, nervöse Gebilde des Placentarkreislaufes nachzuweisen, für misslungen, wenngleich er zugeben muß, daß die von ihm nachgewiesenen Gebilde nicht ohne weiteres mit den von Fossati dargestellten identisch sind. Er äussert daher zum Schluss einer Erwiderung: »Es mag sein, dass Fossatis Netz eine bis heute noch nirgends beschriebene, ganz neue Gewebsart ist«. Besonders bemängelt er ausserdem das Fehlen von für Nervenfasern typischen knopfartigen Verdickungen und Endigungen. Somit brachte also auch die Entdeckung Fossatis keine endgültige Klärung. Vielleicht liessen sich Beziehungen finden zwischen dem Fossatischen Fasersystem und den »interstitiellen« Zellen, wie sie nach neuen Arbeiten aus dem Boekeschen Laboratorium als Endglieder nervöser Systeme in glattmuskeligen Organen angesprochen werden.

In allerletzter Zeit erschienen wiederum zwei Arbeiten, die sich mit der vorliegenden Frage beschäftigen.

Der Japaner K. Mabuchi (13) beschrieb mit Hilfe der modifizierten Imprägnationsmethode von Ramon y Cajal Nervengeflechte an sämtlichen Nabelschnurgefässen, die als spärliche Bündelchen und Fäserchen die Gefässe auf ihrem ganzen Verlauf begleiten und in der Warthonschen Sulze zwischen Amnion und Gefässwand liegen.

Die Aestchen zweigen spitzwinkelig in die Gefässwand ab und lassen sich bis in die innerste Schicht der Media nachweisen. Irgendeinen Endapparat vermag auch M. nicht nachzuweisen und kommt zu folgendem Schluss:

»In der Nabelschnur und in der Placenta, wo die muskelführenden Gefässe sich verbreitern, sind, wenn auch nur spärlich Nerven nachzuweisen, die ausschliesslich marklos sind und zu den Gefässnerven gehören; sie endigen in der Media frei. Sie sind schon in der Mitte des dritten Embryonalmonats darzustellen.«

Vielleicht sind die von M. dargestellten Fasern identisch mit denen Fossatis. Da aber auch M. keinen Endapparat nachweisen konnte, so ist der Streit um die nervöse Natur der Fossatischen Fasern noch nicht entschieden.

Kurz vor der japanischen Arbeit erschien eine gleiche von dem Franzosen R. Argaud (14), der mit Hilfe der modifizierten Chlorgoldmethode ebenfalls in allen Querschnitten des Nabelstranges Gebilde entdeckte, die durchaus als Nerven imponieren können. Sie sind in zwei getrennten Plexus angeordnet. Der eine hat seinen Sitz in der Perpherie der Media, der andere unmittelbar ausserhalb der adventiellen Zone, analog dem Befunde Mabuchis. Nach A. reichen die Nervenverästelungen bis unter die Intima, enden dort in feinen Büscheln und schließlich in Knöpfchen, seltener Blättchen. Ueber das Sckicksal der Nerven im Bereich der Placenta will A. in einer späteren Arbeit berichten.

Auch experimentelle Arbeiten pharmakologischer Art haben zu diesem Problem bereits Stellung genommen. So W. Schmitt in der eingehenden Arbeit (15) über die Physiologie der Placentargefäße. S. stellte ein-

mal Durchströmungsversuche der Placenta, zweitens Versuche mit Gefäßstreifen der Placentararterien nach der v. Freyschen Methode an. Unberücksicht blieb bei diesen Versuchen die ganze freie Nabelschnur, einschliesslich des anerkanntermassen von Nerven versorgten umbilicalen Abschnittes. Die Versuchungsanordnung der Gefäßstreifenversuche war im Prinzip der später geschilderten eignen gleich; eine Abweichung in unseren Experimenten stellt besonders die vor Anstellung des Versuches vorgenommene Dehnung und dauernde Zufuhr von Sauerstoff in Form atmosphärischer Luft dar. S. sah z. B. bei seinen Durchströmungsversuchen nie eine deutliche Adrenalinwirkung, auch die bei den Gefäßstreifenversuchen gefundenen geringen Reaktionen glaubte er lediglich als eine muskuläre Nebenwirkung des Adrenalins deuten zu können. Letzten Endes kommt auch W. Schmitt wegen des erhöhten Ansprechbarkeit der Placentararterien auf Gifte, denen allgemein muskulärer Angriffspunkt zugeschrieben wird (Ba Cl_2, Histamin u. a.), zu dem Ergebnis, dass die Placentargefäße funktionell als nervenlos zu betrachten seien.

Für die Entwickelung und den augenblicklichen Stand der diskutierten Frage möge dieser kurze Ueberblick genügen.

Da, wie eingangs der Arbeit betont, auch Durchströmungsversuche besonders an Nabelvenen unsichere Resultate gezeitigt hatten, wurden im Folgenden versucht, durch die Gefäßstreifen-Methode einen weiteren Beitrag zur Klärung des Problems zu bringen.

Zum besseren Verständnis der hier benutzten Versuchsanordnung sei in Kürze über den bisher bekannten anatomischen Aufbau der Nabelschnurgefässe berichtet.

Hierfür liegen als massgebliche Angaben in erster Linie die Arbeiten von Henneberg, Lochmann und

Bondi vor. Danach besteht das Gefäßrohr der Nabelarterien aus Intima, innerer Längsmuskelschicht, Ringmuskelschicht, vereinzelten äusseren Längsmuskelfasern, der Reihe nach von innen nach aussen betrachtet. Es fehlen also im Vergleich zu sonstigen entsprechend großen Arterien des menschlichen Organismus die Elastica interna um die Adventitia, stattdessen ist aber eine, wenn auch schwache äußere Längsmuskelschicht vorhanden. Elastische Elemente treten in der inneren Längs- und in der Ringmuskelschicht mehr in Form von Fasern als von Membranen auf. Die Wandung der Venen ist im ganzen lokkerer gebaut, enthält viel feines embryonales Bindegewebe, wenig elastische Fasern und im allgemeinen nur eine schwache, locker gebaute Ringmuskulatur. Die Bondische Arbeit stimmt im wesentlichen mit den obigen von Henneberg gemachten Angaben überein. Bondi rechnet die innere Längsmuskelschicht zur Intima, da sich zwischen ihr und der Ringmuskelschicht die elastischen Fasern zu einer Art angedeuteten Elastica interna zusammenfänden. Lochmann weicht in der Beschreibung der Venen wesentlich von den übrigen ab, insofern als er die Venenwandung als prinzipiell der Arterienwandung gleich gebaut beschreibt, nur seien die beiden Längsmuskelschichten wesentlich stärker entwickelt.

Hiermit stehen im offenbaren Wiederspruch die Ausführungen einer jüngst aus der hiesigen Frauenklinik hervorgegangenen Arbeit, in welcher H. Runge und H. Hartmann (16) eine lockere Ringmuskelschicht als das wesentliche Element der Nabelvenenwanderung nachweisen, eine innere Längsmuskelschicht nur vereinzelt antrafen, eine äussere jedoch niemals vorfanden. Letzter Befund wurde von Runge, Baur und Hartmann (17) zur Erklärung der hohen Permeabilität der Venenwanderung im Verhältnis zur Arterienwand herangezogen, zu welcher Feststellung man durch entsprechende Durchströmungsversuche gelan-

te. Auch eigene Beobachtungen gelegentlich der Vorversuche zu vorliegender Arbeit sind an Hand der Rungeschen Angaben eher verständlich.

Die Beschaffung des für die vorliegenden Versuche nötigen Materials an überlebenden Nabelschnüren verdanke ich der Liebenswürdigkeit der Leitung hiesiger Frauenklinik und dem verständnisvollen Entgegenkommen des Kreissaalpersonals. Die ganzen Nabelschnüre wurden gleich nach der Abnabelung von der Placenta abgeschnitten, auf Eis gestellt und dann nach 1/2 bis 32 Stunden für die Versuche verwandt. Für später zu schildernde besondere Versuche wurde die Abnabelung des Kindes derartig gestaltet, daß von dem umbilicalen Teil der Schnur höchstens 2—3 cm verloren gingen.

Die zu untersuchenden Arterien wurden aus verschiedenen Abschnitten der Nabelschnur entnommen, entweder aus dem nabelnahen, oder aus dem placentanahen Teil, oder schliesslich aus dem mittleren zwischen den beiden ersteren gelegenen Abschnitt. Und zwar Arterienringe von 4—5 mm Breite und Längsstücke von ca. 5 cm Länge. Das Gefäßstück bekam an beiden Enden eine Ligatur, wozu die Arterienringe vorher durch einen Gefäßlängsschnitt in Arterienstreifen verwandelt wurden Die Venen wurden in analogerweise verwandt, nur dass die Längsstücke bei der Präparation der Länge nach aufgeschnitten wurden, was meinen Erfahrungen nach die Entnahme der überaus zarten und fliessend in die Sulze übergehenden Wandung wesentlich erleichterte und dem anatomischen Aufbau nach für die Versuchsanordnung nur von untergeordneter Bedeutung sein konnte. Selbsverständlich wurde bei der Gewinnung der Präparate möglichst schonend vorgegangen, jede überflüssige Zerrung und Quetschung der Gefäße nach Möglichkeit vermieden und der Versuch sofort nach der Präparation in Gange gesetzt.

Als Vorbild für den Aufbau der Apparatur dienten die Angaben von O. B Meyer in seiner Arbeit über das Verhalten von Gefäßringen aus Rinderkarotiden.

Das zu untersuchende Objekt befand sich in einem mit Tyrodelösung (deren Zusammensetzung siehe unten!) gefüllten Glaszylinder von ca. 200 ccm Inhalt, war durch die erwähnten endständigen Ligaturen mit seinem unteren Ende an einem in diesen Behälter hineinragenden Glashaken, mit seinem oberen Ende an dem kürzeren Arm eines verstellbaren Schreibhebels befestigt, der mit einer 16 bis 20 fachen Vergrößerung auf einem Kymographion schrieb. Die Versorgung des Präparates mit dem nötigen Sauerstoff wurde durch Einleiten von atmosphärischer Luft in die Tyrodelösung erreicht. Um schließlich eine konstante Temperatur zu garantieren, befand sich der Glaszylinder zum grössten Teil in einem Wasserbade, welches durch einen elektrischen Thermoregulator auf 38° C konstant gehalten wurde. Für den Fall von Doppelversuchen wurde ein zweites Präparat auf die gleiche Weise in demselben Behälter angebracht, bei Parallelversuchen ein zweiter dem ersten gleicher Glasylinder mit dem zweiten Präparat verwendet. In beiden Fällen schrieb dann das zweite Präparat mit Hilfe eines zweiten Winkelschreibhebels unter dem ersten an demselben Kymographion. Als physiologische Versuchsflüssigkeit wurde die von Hirz (18) empfohlene Tyrodelösung von folgender Zusammensetzung gebraucht:

1. Lösung:		2. Lösung:	
NaCl	1 Proz.	NaH_2PO_4	0,025 Proz.
KCl	0,025 Proz.	$NaHCO_3$	0,5 Proz.
$CaCl_2$	0,025 Proz.		
$MgCl_2$	0,0125 Proz.		

Beide Lösungen wurden getrennt hergestellt;

zu jedem Versuch wurde eine Mischung von Lösung 1 u. 2 im Verhältnis 4 : 1 hergestellt.

Bei den angestellten Vorversuchen ergab sich folgendes :

In der O. B. Meyerschen Art verwandte Venenringe verhielten sich trotz vorhergehender Dehnung in körperwarmer Tyrodelösung auf stärkst wirksame Giftkonzentrationen, wie sie z. B. eine $BaCl_2$-Lösung 1 : 100 darstellt, absolut reaktionslos Die Dehnungen wurden der Zeit und der Spannung nach variiert, aber hier wie auch bei den nächsten Versuchen erfolglos. Desgleichen zeigten die Längsstreifen der aufgeschnittenen Venen trotz 20 facher Hebelübertragung unter der geschilderten Versuchsanordnung keine nennenswerten Reaktionen bei sonst prompt wirkenden Giften. Infolgedessen wurde auf weitere Versuche an Venenwandung einstweilen verzichtet. Eine Erklärung für diese Ergebnisse liegt wohl bei den Venenringstreifenversuchen in der geringen Längenausdehnung der an sich schon schwachen Ringmuskelschicht, bei den Längsstreifenversuchen in dem fast völligen Fehlen von Längsmuskulatur. (nach Runge).

Es blieben noch die Arterienstücke zu untersuchen. Die Ringstreifen zeigten bei ihren geringen Dimensionen unter den gegebenen Bedingungen minimale kaum erkennbare Ausschläge. Die gleichen Erfahrungen machte W. Schmitt an den Placentagefäßen.

Besser eigneten sich 5 cm lange Längsstücke. Die Anordnung der Muskulatur im histologischen Bilde liess von vorneherein auf eine gute Kontraktionsfähigkeit des Gefäßes in dieser Zurichtung schliessen. Zudem hatte man einen innerhalb gewisser Grenzen sozusagen beliebig langen und dementsprechend wirksamen Muskel zur Ver-

fügung. Aus den Durchströmungsversuchen war bekannt, daß die Nabelgefäßmuskulatur verhältnismäßig träge und wenig ausgiebig auf Reize reagierte. Dies liess sich zum Teil aus einer schon bestehenden Reizung der Muskular erklären, die sich wohl durch kein noch so sehr die biologischen Verhältnisse berücksichtigendes Verfahren vermeiden läßt. Deshalb erschien es nötig, mehr noch als bei den Venenversuchen, vor Anstellung des Versuchens eine Dehnung der Gefäßwandung vorzunehmen. Sieht man, wie unter der Geburt die Arterien der pulsierenden Nabelschnur häufig das Kaliber eines nicht zu dünnen Bleistiftes aufzuweisen, wenige Stunden danach hingegen sich auf Stricknadeldicke zusammengezogen haben, so erklärt dies die Notwendigkeit dieser Maßnahmen. Es stellte sich heraus, daß eine einstündige Dehnung mit 30 Gramm Spannung und eine nachfolgende Belastung mit 5 Gramm ausreichten, um den Gefäßmuskel in einen mittleren, längere Zeit anhaltenden Tonus zu versetzen. Die Präparate befanden sich während der Dehnung bereits in körperwarmer Tyrodelösung, die wie schon erwähnt während der ganzen Versuchsdauer mit atmosphärischem Sauerstoff versorgt wurde.

Beschreibung der Versuche.

Adrenalin:

Gelegentlich seiner an hiesiger Frauenklinik ausgeführten Arbeit war Hager (1) zu dem Ergebnis gelangt, dass Adrenalin auf die Nabelgefässe hinsichtlich ihrer Durchströmungsmenge wirkungslos sei. Zwar bedeutete dieses eine Bestätigung der Schmittschen Versuchsergebnisse, doch nochmalige, gleichartige von Baur, Runge u. Hartmann (19) angestellte Versuche, deren Ergebnisse in

nächster Zeit veröffentlicht werden, ergaben abweichende Resultate. Sie stellten einwandfrei eine Verminderung der in der Zeiteinheit durchströmenden Menge nach Suprarenin fest. Zur weiteren Klärung dieser Differenz wurden von mir 30 Versuche angestellt mit dem synthetischen Suprarenin. hydrochloricum Höchst.

Etwaige Bedenken wegen in diesem Präparat vorhandener Salzsäure und Acetonchloroform erübrigten sich nach den Schmittschen Feststellungen, wonach diese Lösungsmittel keinen wesentlichen Einfluß haben. Es wurden Konzentrationen von 1 : 50 000 bis 1 : 1 000 000 untersucht an Gefäßstücken aus dem nabelnahen wie placentanahen Abschnitt. Von den 30 Versuchen waren 20 einwandfrei positiv, 9 fraglich positiv und nur einer negativ. Der letztere bezog sich auf eine Konzentration von 1 : 1 000 000, die fraglichen ebenfalls auf dieselben oder fast gleich niedrige Konzentrationen. Die hier versagenden Arterien zeigten in der Regel auch auf $BaCl_2$ keine deutliche Reaktion.

W. Schmitt beobachtete ähnliche Wirkungen des Suprarenins zum Teil noch bei Konzentrationen von 1 : 2 000 000. Er glaubt aber diese im Verhältnis zu den $BaCl_2$- und Histamin-Reaktionen geringfügigen Ausschläge nur als eine muskuläre Nebenwirkung deuten dürfen, zumal bei seinen Durchströmungsversuchen das Suprarenin keinen wesentlichen Einfluß zeigte. Ganz abgesehen von den enormen Unterschieden in der Konzentration ($BaCl_2$ 1 : 60u.Suprarenin 1 : 2 000000) dürfte die Tatsache zu denken geben, daß $BaCl_2$ ein Zellgift darstellt, wohingegen Adrenalin der lebenden Zelle ein geläufiger Faktor ist, auf den sie, wenn auch in anderen Konzentrationen, eingestellt ist. Jedenfalls möchte ich nicht ohne weiteres die Bariumkurven mit den Adrenalinkurven vergleichen, wie auch die O. B. Meyerschen nicht im gleichen Sinne auf die histologisch ganz anders

gebauten Nabelarterien zu beziehen sind. M. E. waren die Reaktionen auf Suprarenin in diesen Fällen als eindfreie Suprarenin-Reaktionen zu deuten. Hierin bestärkten mich folgende beobachtete Tatsachen :

Da im umbilicalen Teil der Nabelschnur von Valentin u. a. bis zu 11 cm breit weit einwandfrei Nerven nachgewiesen wurden, schien es von Interesse nachzuprüfen, ob dieser sicher nervösversorgte Teil sich irgendwie different verhielt gegen den placentanahen Abschnitt. Durch das Entgegenkommen der Frauenklinik war es mir, wie schon erwähnt, möglich, die Nabelschnüre, abzüglich von höchstens 3 cm des kindlichen Endes, vollständig von ihrem umbilicalen Ursprung bis zur Placentarinsertion zu untersuchen. — Es wurden Parallelversuche in der oben geschilderten Weise angestellt, je 5 cm placentarer und umbilicaler Arterie unter den absolut gleichen Bedingungen untersucht, und ihre Reaktionen auf demselben Kymographion untereinander registriert.

Hierbei ergab sich, das in 10 derartig angeordneten Versuche stets beide Objekte in demselben Sinne reagierten und zwar in 9 Fällen der placentare Abschnitt sogar stärker als der umbilicale.

Vielleicht berechtigen vorstehende Feststellungen zu folgenden Betrachtungen : da nach Abzug der durch die Abnabelung des Kindes verlorengehenden 3 cm noch 8 cm blieben, für die anerkanntermassen Nerven nachgewiesen sind, so musste mindestens in einzelnen Fällen das 5 cm lange aus dem äussersten umbilicalen Ende gewonne Stück Arterie Nerven enthalten. Denn daß die im Anfangsteil der Nabelschnur nachgewiesenen Nerven Gefäßnerven sind, zumal sie nach den Angaben

der Autoren Beziehungen zu den intra-abdomiellen Vaso motoren aufweisen, darf angenommen werden. Eine andere Erklärung ist auch nicht leicht möglich. Da nach oben geschilderten Versuchen der anerkannt nervösversorgte Muskel sich gegenüber dem fraglich nervösversorgten auf Suprarenin hin gleich verhielt, so sind nur 2 Erklärungen möglich : entweder die nachgewiesenen Nerven sind ohne Einfluss auf die Reaktion der Gefässmuskulatur oder beide Gefässmuskulaturen reagieren auf Suprarenin wie nervös versorgte.

Diese Versuche erklärten also die Resultate der Durchströmungsversuche von Baur, sie bringen aber, auch nicht durch die Vergleichsversuche, irgend eine Entscheidung über die fragliche nervöse Versorgung.

Bariumchlorid.

Mit dem als muskulär angreifendes Gift bekannten Bariumchlorid wurden ungefähr 40 Versuche an allen 3 unterschiedenen Abschnitten der Nabelschnur-Arterie gemacht, in Konzentrationen von 1 : 1 000 bis 1 : 100 000. Deutliche Reaktionen konnten erst nach Konzentrationen von 1 : 20 000 beobachtet werden. Sie zeigten der Entnahmestelle des Objektes nach keine wesentliche Differenzen. Häufig wurde $BaCl_2$ gegeben nach anderen Pharmaca, um festzustellen, ob das Objekt erregbar u. für den Versuch tauglich war. Dabei wurde hin die Beobachtung gemacht, dass nach an sich wirkungslosen Physostigmingaben die Wirkung des $BaCl_2$ sich enorm steigerte. Trotz häufig wiederholter Versuche war aber diese Wirkung nicht regelmässig zu reproduzieren.

An dieser Stelle mögen auch einige andere Versuche erwähnt werden, die in den Schmittschen Angaben über den Einfluss des Sauerstoffs auf die

Nabelgefässe ihre Bestätigung finden. Es wurde zu diesem Zweck der Versuch ohne Luftzufuhr, sonst gleich den übrigen angesetzt. Dann eine $BaCl_2$-Wirkung abgewartet und danach erst Luft zugeführt. Hierbei wurde die übliche gut ausgebildete $BaCl_2$-Kurve durch einen erneuten treppenstufenförmigen Kurvenanstieg überholt, was nur auf die Sauerstoffzufuhr zurückgeführt werden kann.

Tenosin.

Tensosin wurde in 9 Fällen an Arterien in Konzentrationen *) von 1:200 bis 1:400 stets mit einer Kontraktion als Erfolg angewandt. Wirkungslos hingegen blieb es ebenso wie $BaCl_2$ an den verschiedenen Versuchen mit Nabelvenenwandung.

Hypophysin, Pituitrin, Gynergen u. Secacornin.

Die Wirkung der in der Geburtshilfe verwandten Pharmaca wie Hypophysin, Pituitrin, Gynergen und Secacornin wurden in 24 Versuchen studiert. Gegen die ersten 3 verhielt sich das Versuchsobjekt merkwürdig passiv in Konzentrationen von 1 : 200 bis 1 : 500. Gynergen z. B. blieb absolut ohne Einfluss, nur Secacornin erzielte dem $BaCl_2$ an Ausmass ähnliche Ausschläge. Noch in Konzentrationen von 1 : 5 000 erwies es sich als äusserst wirksam. Die Objekte wurden auch hier aus den verschiedensten Abschnitten entnommen.

---

*) Die Konzentrationsangabe bezieht sich bei den geburtshilflich-therapeutischen Präparaten auf das Mengenverhältnis der aus Fabrik-Ampullen entnommenen wirksamen Lösung des Mittels zu 200 ccm Tyrodelösung.

Nicotin.

Nicotin zeigte in 7 Versuchen an meist placentaren Arterienstücken sechsmal eine deutliche Erschlaffung bei Konzentrationen von 1 : 10 000 bis 1 : 125 000. In dem siebenten Versuch versagte eine Konzentration von 1:200 000. Die Objekte wurden nach der Erschlaffung stets durch $BaCl_2$ auf ihre Erregbarkeit geprüft und zwar mit positivem Ergebnis.

Cocain.

Cocain in Konzentrationen von 1 : 800 bis 1 : 50000 blieb in allen 9 angestellten Versuchen ergebnislos.

Strychnin.

Desgleichen Strychnin in Konzentrationen von 1 : 5 000 bis 1 : 25 000, Auch eine Heraufsetzung der Reizschwelle wurde durch keins der beiden letzten Mittel beobachtet.

Physostigmin.

Physostigmin zeigte ein ziemlich regelloses Verhalten. In den niedrigen Konzentrationen von 1 : 250 000 bis 1 : 500 000 war kein Einfluß zu konstatieren. In Konzentrationen von 1 : 20 000 bis 1 : 80 000 wechselten die Ergebnisse u. waren wenig eindrucksvoll. Die schon erwähnte Steigerung der Wirkung von $BaCl_2$ zeigte sich nach Physostigmin 1 : 40 000, 1 : 80 000 wie 1 : 500 000.

Coffein u. Atropin.

Beide blieben in wechselnden Konzentrationen wirkungslos. Coffein von 1 : 2000 bis 1 : 80 000, Atropin in Konzentrationen von 1 : 5000 bis 1 : 2 000 000. Hin und wieder hatte es den Anschein, namentlich bei höheren Konzentrationen, als läge bei den Giften eine lähmende Wirkung vor, jedoch war sie zu wenig ausgeprägt als das auf sie mit Bestimmtheit hätte geschlossen werden können.

Pilocarpin.

Drei mit Pilocarpin in Konzentrationen von 1 : 400 000 bis 1 : 100 000 an placentanahen Arterienstücken angestellte Versuche fielen negativ aus.

Tabellr. Uebersicht der Versuche.

Pharmakon. Konzentrat.	Gesamtzahl der Versuche	Objekt	Art der Reaktion Kont.	Erschl.	Negativ	Frgl.	Bemerk.
Suprarenin 1 : 50 000 - 1 : 1000 000	30	umbil	6	—	—	4	
		placent.	13	—	1	6	
$BaCl_2$ 1 : 1 000 - 1 : 100 000	42	umbil.	4	—	1	—	
		placent.	9	—	6	4	
		mittl.	9	—	3	6	
Tenosin I : 200-1 : 400	9	placent.	7	—	—	2	Die fragl. Versuche a. Venen
Pituitrin 1 : 200-1 : 500	5	mittl.	1(?)	2(1?)	—	2	
Hypoph. 1 : 200-1 : 400	3	placent.	—	—	—	1	
		umbil.	—	2(1?)	—	—	
Nicotin 1 : 10 000- 1 : 125 000	7	placent.	—	4	—	1	
		mittl.	—	2	—	—	
Physostigigm. 1 : 20000- 1 : 500000	16	placent.	3(2?)	1?	3	1	
		mittl.	1	—	7	—	

Tabellr. Uebersicht der Versuche.

Pharmakon. Konzentrat.	Gesamtzahl der Versuche	Objekt	Art der Reaktion Kont.	Erschl.	Negativ	Frgl.	Bemerk.
Pilocarp. 1 : 100000- 1 : 400000	3	placent.	—	—	3	—	
Coffein 1 : 2000- 1 : 80000	6	placent.	—	3(1?)	3	—	
Atropin 1 : 5000- 1 2000000	7	placent.	—	1?	4	1	
		umbil.	—		1	—	
Gynergen 1 : 200- 1 : 300	8	placent.	—	—	3	1	
		umbil.	—		3	1	
Cocain 1 : 800- 1 : 50000	9	placent.	—	—	3	—	
		umbil.	—	—	3	—	
		mittl.	—	—	3	—	
Strychin 1 : 5000- 1 : 25000	6	placent.	—	—	2	—	
		umbil.	—	—	2	—	
		mittl.	—	—	2	—	
Secacornin 1 : 500 1 : 10000	8	mittl.	7	—	—	—	Bei den frgl. positiven Versuchen wurde Secacornin vorher in Tyrodelösung gelöst.
			(3?)	—	—	—	

Zusammenfassung.

1. Die Gefäßstreifen der Nabelvenen sind für pharmacologische Versuche in der O. B. Meyerschen Anordnung nicht zu verwenden. Die Arterien sind als Versuchsobjekte brauchbar, reagieren aber sehr träge.

2. Die an Gefäßstreifen von Nabelarterien gefundenen Wirkungen der geprüften Pharmaca lassen keine bestimmten Schlüsse zu auf das Vorhandensein von Nerven in den Nabelschnurarterien.

3. Die Suprareninwirkung auf umbilicales und placentares Ende der Nabelschnur-Arterien waren nicht different. Auch hier ergab die pharmakologische Prüfung keinen Hinweis auf die heute geltenden anatomischen Anschauungen.

4. Unter den untersuchten Phamaka wirken kontrahierend: Suprarenin, Bariumchlorid, Secacornin u. Tenosin; erschlaffend Nicotin.

5. Bei Physostigmin, Pilokarpin, Hypophysin, Pituitrin, Strychnin, Cocain, Coffein, Atropin konnte eine eindeutige Wirkung nicht festgestellt werden.

Schließlich ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Külz für die freundliche Erlaubnis, Räume und Einrichtungen des pharmakologischen Institutes benutzen zu dürfen, Herrn Dr. Baur für die Ueberlassung der Arbeit, seine stetige Unterstützung und bewährten Ratschläge, der Leitung hiesiger Universitäts-Frauenklinik für das in liebenswürdiger Weise überlassene Untersuchungsmaterial sowie dem Kreißsaalpersonal für die weitgehende Berücksichtigung meiner Interessen auch an dieser Stelle meinen Dank anszusprechen.

LITERATUR.

1. G. Hager. Untersuchungen über die pharmakol. Beeinflußbarkeit der menschl. Nabelschnurgefäße.« Inaug.-Dissertation, Kiel 1927.

1a. — »Verhandlungen der Deutschen Pharmakolog. Gesellschaft« 1927.

2. Zitiert nach W. Schmitt, Zeitschrift für Biologie. Bd. 75, H. 5, S. 19. 1922.

3. dto.

4. Schott's Monographie. »Die Controverse über die Nerven des Nabelstranges« 1836. Zitiert nach Gönner. (Siehe 10).

5. Zitiert nach Wild, Inaug.-Dissertation Würzburg 1849.

6. K. Wild. »Einige Beiträge zur Physiologie der Placenta« Inaug.-Dissertation Würzburg 1849.

7. F. Lochmann. »Zur Anatomie und Physiologie der Umbilical-Gefäße«. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 28, 1907.

9. B. Henneberg. »Beiträge zur feineren Struktur, Entwicklungsgeschichte und Physiologie der Umbilical-Gefäße des Menschen.« Anatom. Hefte. Bd. 19. 1902.

9. A. Gönner. »Ueber Nerven und ernährende Gefäße im Nabelstrang«. Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 24. 1906.

10. J. Bondi. Ueber den Bau der Nabelgefäße«. Monatsschrift f. Geburtsh. und Gynäkol. Bd. 16. 1902.

11. Fossati. »Erwiderung auf Bucura«. Zentralblatt für Gynäkologie Heft 31. 1907.

12. C. J. Bucura. Ueber Nerven in Nabelschnur u. Placenta. Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 28. 1907.

13. K. Mabuchi. »Die Nerven in Nabelschnur und Placenta.« Mitteilungen a. d. med. Fakultät d. kaiserl. Universität Tokio Bf. 31. 1. Heft, S. 385.

14. R. Argaud, »Terminaison nerveuses dans les artères du cordon ombilicale«. Comptes rend. d'séances de la societé de biologie. Bd. 87. S. 673. 1922.

15. W. Schmitt. »Untersuchungen zur Physiologie der Placentar-Gefäße«. Zeitschrift für Biologie. Bd. 75. Heft 5. S. 19. 1922.

16. H. Runge u. H. Hartmann. »Ueber den anatom. Bau der Nabelvene«. Zentralblatt f. Gynäkologie. Jahrg. 1927. Nr. 1.

17. H. Runge, M. Baur u. H. Hartmann. »Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes«. Archiv für Gynäkologie. (Erscheint demnächst.)

18. O. Hirz. »Untersuchungen am überlebenden Darm mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron.« Archiv f. experimentelle Pathoologie und Pharmakologie. Bd. 74, S. 321.

19. H. Runge, M. Baur, u. H. Hartmann. »Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes.« (Erscheint demnächst).

LEBENSLAUF.

Geboren am 6. Januar 1903 in Reinfeld in Holstein, besuchte ich von meinem 6. Lebensjahr an die Volksschule, und zwar ein Jahr an meinem Geburtsort, drei weitere nach Versetzung meines Vaters nach Gross-Flottbek bei Hamburg eben dort. Während dieser Zeit wurde ich von meinem Vater zur Aufnahme in ein Gymnasium vorbereitet. Ostern 1913 wurde das Ziel mit meinem Eintritt in die Sexta des Gymnasiums Königl. Christianeum in Altona erreicht. Nach neunjährigem Besuch dieser Anstalt erhielt ich 1922 das Reifezeugnis und bezog die Universität in Marburg zum Studium der Rechte. Nach zwei juristischen Semestern ließ ich mich bei der medizinischen Fakultät in Freiburg einschreiben. Im Mai 1925 bestand ich in Kiel das Physikum, nach 6 weiteren Semestern in München bezw. Kiel das medizinische Staatsexamen am 12. Juni 1928 ebendort.

Werner Lübcke.